

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1922-1923. — N° 12

Du Traitement des Anémies graves

PAR LES

DÉRIVÉS DU THORIUM

et en particulier par

L'ÉMANATION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN LE CARBONT

Né à Perros-Guirec (Côtes-du-Nord) le 28 Septembre 1898



LYON

IMPRIMERIE - EXPRESS

46, Rue de la Charité, 46

—
1922

Du Traitement des Anémies graves

PAR LES

DÉRIVÉS DU THORIUM

et en particulier par

L'ÉMANATION

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	MM. HUGOUNENQ.
Doyen	J. LEPINE.
Assesseur	ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE A.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. TEISSIER. ROQUE.
Cliniques chirurgicales.....	BARD.
Clinique obstétricale et accouchements.....	TIXIER.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	COMMANDEUR.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	ROLLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NICOLAS.
Clinique des maladies des femmes.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	WEILL.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	POLLOSSON (A.).
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie.....	LANNOIS.
Physique biologique, radiologie et physiothérapie.....	ROCHET.
Chimie biologique et médicale.....	NOVE-JOSSERAND.
Chimie organique et toxicologie.....	CLUZET.
Matière médicale et botanique.....	HUGOUNENQ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL.
Anatomie	X...
Histologie.....	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne.....	POLICARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	DOYON.
Anatomie pathologique.....	COLLET.
Chirurgie opératoire.....	MOURIQUAND.
Médecine expérimentale et comparée. et bactériologie.....	PAVLOT.
Médecine légale.....	VILLARD.
Hygiène	ARLOING (F.).
Thérapeutique, hydrologie et climatologie.....	Etienne MARTIN.
Pharmacologie	COURMONT (P.).
	PIC.
	MOREAU.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN.
— — Chimie minérale.....	BARRAL.
— — Urologie	GAYET.

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Anatomie topographique.....	PATEL.
Botanique	BRETIN.
Embryologie	GRAVIER.
Orthopédie	LAROYENNE.
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN.
Stomatologie	TELLIER.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	GARIN.	DUROUX.	CORDIER.
BRETIN.	SAVY.	HOVELACQUE.	ROUBIER.
LERICHE.	FROMENT.	TRILLAT.	FAVRE.
THEVENOT (Léon).	THEVENOT (Lucien).	SARVONAT.	BONNET.
TAVERNIER.	PIERY.	FLORENCE (G.).	NOEL, chargé des
CADE.	COTTE.	ROCHAIX.	fonctions.

M. BAYLE, secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. CLUZET, *Président* ; FROMENT, *Assesseur*.
MM. CORDIER, et FAVRE, *Agrégés*

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les assertions qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

Du Traitement des Anémies graves

PAR LES

DÉRIVÉS DU THORIUM

et en particulier par

L'ÉMANATION

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 27 Novembre 1922

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

JEAN LE CARBONT

Né à Perros-Guirec (Côtes-du-Nord) le 28 Septembre 1898



LYON

IMPRIMERIE - EXPRESS

46, Rue de la Charité, 46

—
1922



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE, A MA MERE

A MES GRANDS-PARENTS

Leur vie, toute de travail et d'abnégation,
sera pour nous le plus beau des exemples.
Nous leur dédions ces lignes, hommage de
profonde affection et de reconnaissance.

A MON FRERE, A MA SŒUR

A MONSIEUR L'ABBÉ DAGORN

A MONSIEUR ARMAND DAGORN

Licencié en Droit, Administrateur des Colonies.

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A LA MÉMOIRE DE MES CAMARADES

MORTS AU CHAMP D'HONNEUR

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR J. CLUZET
*Professeur de Physique biologique, Radiologie
et Physiothérapie
à la Faculté de Médecine de l'Université de Lyon,
Chevalier de la Légion d'honneur.*

Qu'il nous soit permis de lui témoigner ici
notre respectueuse reconnaissance pour l'ex-
trême bienveillance avec laquelle il nous a
toujours reçu et le grand honneur qu'il nous
fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. CHEVALLIER
Moniteur de Physique biologique à la Faculté de Médecine de Lyon

Qui a grandement facilité notre tâche en
nous prodiguant ses conseils. Nous sommes
heureux de le remercier et de lui exprimer
notre entière gratitude.

A MES JUGES

A MES MAÎTRES

INTRODUCTION

Tenté par l'ampleur et la diversité des applications de la radioactivité, nous avons été très heureux, sous les auspices de M. le professeur Cluzet, d'apporter une contribution au traitement des anémies graves par les Dérivés du Thorium.

La thérapeutique des affections du sang devait naturellement bénéficier de la découverte des corps radioactifs. Il était en effet rationnel d'appliquer au traitement des anémies et des leucémies ces notions théoriques nouvelles, bien mises en lumière par de nombreux travaux expérimentaux, dont l'une surtout était spécialement intéressante : l'action élective des corps radioactifs sur les organes hématopoïétiques et les modifications de la formule sanguine, reflet constant de cette action.

Nous avions espéré, il y a plusieurs mois, en commençant nos recherches dans un domaine encore inexploré, trouver une ample moisson de documents et d'observations qui nous aurait permis de présenter une étude à peu près complète de l'action des dérivés du thorium dans les différentes formes d'anémies, d'établir les indications électives de ce

traitement et de fixer, avec une approximation suffisante, la valeur thérapeutique de la nouvelle médication.

Notre ambition, par la suite, s'est faite plus modeste. En effet, les essais thérapeutiques, tant en Allemagne qu'en France, ne sont pas suffisamment nombreux et ont été tentés avec des méthodes trop différentes (cure de boisson, injection, inhalation de l'émanation) pour qu'il nous soit possible actuellement de tirer des conclusions générales et définitives.

En conséquence, notre but a été d'exposer dans ce travail, sans aucune prétention dogmatique, quelques faits précis relatifs à une médication nouvelle. Nous appuyant d'une part sur l'étude expérimentale de l'action de ce corps radioactif, d'autre part sur l'historique des essais cliniques, apportant en outre à l'appui de notre thèse quelques observations récentes dues à nos Maîtres lyonnais, nous espérons démontrer que les Dérivés du Thorium, à la faveur de nombreux résultats impressionnants, sont des médicaments particulièrement actifs. Leur valeur s'est indiscutablement affirmée par la guérison ou l'amélioration frappante et le plus souvent très rapide du malade, après échec complet des divers traitements précédemment appliqués. Les corps de la famille du thorium constituent donc une arme précieuse contre l'anémie, arme encore insuffisamment connue, qui doit bénéficier des progrès faits chaque jour dans l'étude de la radioactivité.

Il nous a paru indispensable de faire précéder cette étude, à titre de documentation, d'un premier chapitre très succinct sur l'anémie et ses réactions hématologiques, dont la connaissance est à la base du pronostic.

Avant d'entrer dans le vif de notre sujet, nous tenons

à remercier spécialement M. le professeur Cluzet et M. Chevallier. Après avoir gracieusement mis à notre disposition trois des observations que nous publions, ils nous ont aidé, par leurs conseils, à nous orienter dans un domaine entièrement nouveau pour nous.

Au terme de nos études, nous ne saurions oublier nos maîtres de la Faculté et de l'hôpital qui, pendant ces trois dernières années, par leurs cours et leurs cliniques, nous ont prodigué leur enseignement. Nous leur dédions ce modeste ouvrage.

CHAPITRE PREMIER

Les Anémies, types hématologiques

En commençant, dans cette étude, le chapitre des anémies, notre embarras est très grand : condenser en quelques lignes les résultats de nombreux travaux sur une question aussi difficile, constitue une tâche ardue. Nous essaierons toutefois de mettre en évidence quelques points essentiels qui nous ont frappé : l'étude des types hématologiques, si intéressante au point de vue purement spéculatif, présente également une grande importance pratique puisqu'elle commande en partie le pronostic et qu'à elle seule, dans certains cas, elle peut expliquer les insuccès de la thérapeutique.

Qu'est-ce donc que l'anémie ? C'est un syndrome caractérisé *hématologiquement* par une diminution du nombre des globules rouges, accompagnée ou non d'une diminution du chiffre de l'hémoglobine qu'ils contiennent, et, le plus souvent, d'altérations diverses des éléments figurés,

cliniquement par un ensemble de symptômes variables avec le degré de l'affection. Nous citerons les principaux : faiblesse, pâleur de la peau et des muqueuses, troubles nerveux (lipothymies, bourdonnements d'oreilles, mouches volantes), troubles digestifs (anorexie et constipation), troubles de la circulation (hémorragies, accélération du pouls, souffles cardio-vasculaires), etc...

Il est classique de diviser les anémies d'après leur *étio-logie*, en deux grands groupes :

1° Les anémies ESSENTIELLES, CRYPTOGÉNÉTIQUES, de cause inconnue, cadre d'attente destiné d'ailleurs à disparaître peu à peu, dans lequel on a classé la *chlorose*, l'*anémie pernicieuse progressive de Biermer*, l'*anémie infantile pseudo-leucémique*.

2° Les anémies SECONDAIRES OU SYMPTOMATIQUES, qui reconnaissent pour cause soit des hémorragies, soit des infections (variole, paludisme, fièvre typhoïde, etc.), soit des agents toxiques (plomb, arsenic), soit le cancer, soit enfin des maladies diathésiques.

Pour déterminer la *gravité* d'un état anémique, Hayem a proposé la classification suivante, basée uniquement sur le nombre des globules rouges et la valeur globulaire :

Anémies légères ...	N = 3 à 5.000.000	G = 0,65 à 1
Anémies moyennes	N = 3 à 4.000.000	G = 0,70 à 0,50
Anémies graves ...	N = 1 à 3.000.000	G = 0,40 à 1
Anémies extrêmes .	N = 1.000.000 ou moins	G = 1 ou plus

Or, il ne semble pas que la gravité soit uniquement proportionnelle à la diminution du nombre des hématies et de la valeur globulaire. Telle anémie, en apparence légère, se montrera entièrement rebelle à toute médication et aura

une tendance à s'aggraver; telle anémie, grave en apparence, guérira rapidement. Pour déterminer le caractère pernicieux de pareille affection, l'examen cytologique du sang (*étude qualitative*) doit compléter la numération globulaire (*étude quantitative*). Suivant le type hématologique observé, l'état anémique est *simple* ou *pernicieux*.

Le type hématologique d'une anémie est le reflet de la réaction, sous l'influence d'une cause déglobulisante, du système hématopoïétique qui va lutter pour régénérer les hématies détruites. Nous allons brièvement en étudier les formes caractéristiques.

Etats anémiques simples

Ils sont caractérisés par une modification *quantitative* des éléments figurés du sang (hypoglobulie et généralement diminution de la richesse des hématies en hémoglobine), sans modification qualitative (on a parfois noté une poïkilocytose légère). Les organes hématopoïétiques, intacts, fonctionnent activement et normalement : *l'image du sang circulant n'est pas modifiée qualitativement*.

Ce sont des formes curables par excellence.

Etats anémiques pernicieux

L'expression hématologique la plus significative de la gravité d'un état anémique réside dans une double modification de l'image sanguine : *modification quantitative et qualitative*. Cette dernière est due, soit à l'hyperactivité, soit à l'insuffisance passagère ou définitive de la moelle en présence d'une forte déglobulisation.

Nous adopterons la classification anatomique des anémies graves créé par Erhlich. Elle présente l'avantage de dégager nettement les trois types fondamentaux des réactions hématologiques : *normoblastiques* ou orthoplastiques, *mégablastiques* ou métaplastiques, *aplastiques*.

a) ANÉMIES A RÉACTION NORMOBLASTIQUE
OU ORTHOPLASTIQUE

Succédant généralement, soit à des hémorragies aiguës, soit au cancer ou à la néphrite chronique, ces affections paraissent être des anémies « simples » aggravées. « La régénération sanguine se produit dans le sens physiologique normal, et par conséquent, par la prolifération des normoblastes. Mais cette prolifération est si insuffisante ou plus souvent si hâtive que les normoblastes sortent de la moelle osseuse et passent dans le sang circulant... Le sang accuse donc une formule qui est à la fois anormale par la présence des normoblastes dans le sang, et normale par le mode réactionnel. »

La présence inusitée des normoblastes caractérise donc ce type hématologique.

Cet élément primordial du diagnostic s'accompagne d'autres modifications. L'hypoglobulie est constante, de même que l'abaissement de la valeur globulaire ($\alpha < 1$). Le diamètre moyen des hématies, souvent inégales et déformées, reste normal ou est diminué. De plus, on observe toujours de la polychromatophilie, de l'anisocytose et de la poïkilocytose. La présence d'hématies nucléées peut être constatée.

D'autre part, le chiffre des leucocytes peut rester nor-

mal ou augmenter notablement. La formule est souvent à type de polynucléose. D'autre part, aucune variété globulaire ne disparaît : *l'intégrité de la leucopoïèse est absolue.*

La constatation de la réaction normoblastique au cours d'une anémie est d'un excellent pronostic, puisqu'elle traduit l'hyperactivité de la moelle. Cette réaction est l'indice du processus de guérison, expliquant en particulier le retour rapide des forces après certaines hématomèses, après certaines hémorragies aiguës.

b) ANÉMIES A RÉACTION MÉGALOBLASTIQUE OU MÉTAPLASTIQUE

Plus graves que les précédentes, ces anémies sont généralement consécutives à des pertes de sang peu abondantes, mais prolongées (helminthiase). On les observe également dans les hémorragies de la grossesse, le paludisme non traité, le cancer, etc...

Elles sont caractérisées avant tout par l'apparition dans le sang circulant des *hématies de grandes dimensions* (mégaloocytes, mégaloblastes, gigantoblastes). Le processus de régénération des globules rouges est dévié : la moelle osseuse a abandonné son mode normal de rénovation sanguine. Or, d'après Engel, « les mégaloblastes sont des formes pathologiques de régénération ». Le type réactionnel est caractérisé par les modifications suivantes : hypoglobulie, hyperchromémie (valeur globulaire > 1) ; les altérations globulaires sont très accentuées et intéressent surtout la forme et la dimension (poikilocytose, anisocytose très marquée, normocytes, mégaloocytes, microcytes, hématies granuleuses, en raquette, en virgule...). En

regard des normocytes, des mégaloctes et des microctes, il existe également des normoblastes, des mégaloblastes et des microblastes.

La formule leucocytaire subit des variations : l'une des plus significatives est la disparition plus ou moins complète des éosinophiles : *la leucopoïèse est ici appauvrie*.

Il nous paraît intéressant de signaler que la leucopénie — lymphocytose avec disparition des éosinophiles est la signature d'une anémie métaplastique grave.

D'autre part, la constatation de la réaction mégaloblastique ou normo-mégaloblastique s'accompagnant des altérations correspondantes (anisocytose, polychromasie, formes grandes avec augmentation du diamètre moyen) signifie plutôt une tendance de l'anémie à la rémission.

Ces rémissions sont fréquemment observées au cours de la maladie. Le pronostic est toutefois assez sombre ; après un début insidieux, l'aggravation est souvent progressive. Les rechutes sont toujours à craindre.

c) ANÉMIES GRAVES APLASTIQUES

Considérées par certains auteurs comme une entité morbide, par d'autres comme le terme ultime des états métaplastiques, ces anémies pernicieuses sont caractérisées par l'*impuissance fonctionnelle de la moelle*.

Plus de réaction, ni normo ni mégaloblastique ; la formule cytologique n'accuse désormais ni polychromatophilie, ni poikilocytose, ni anisocytose. La formule est celle des états anémiques simples : seuls, l'hypoglobulie extrême et l'aggravation rapide de l'état du malade permettent de différencier l'état anémique simple de l'état pernicieux.

Le pronostic est fatal, car « le sujet vit uniquement sur ses globules existants qu'il n'est pas capable de remplacer par des globules néoformés ». Toute médication semble impuissante à enrayer le mal.

Les résultats thérapeutiques dépendent donc *moins de l'intensité de l'anémie que de la capacité réactionnelle des organes érythropoïétiques.*

« Enfin, il est une notion fondamentale : les rechutes sont d'une gravité beaucoup plus grande que les premières attaques. Une première rechute peut cependant guérir, si toutefois on la traite avant que le chiffre globulaire ne tombe à un million. Une seconde rechute ou une troisième pardonne rarement. Aussi, ne doit-on jamais perdre de vue les malades considérés comme guéris, afin de prévoir la rechute et de les traiter le plus tôt et le plus énergiquement possible. » (1).

(1) H. VAQUEZ et Ch. AUBERTIN: Le traitement des anémies. *Les Actualités médicales*, 1914.

CHAPITRE II

Quelques données sur les corps de la famille du Thorium

Connu depuis Berzélius (1828), le thorium est un métal dont la radioactivité a été découverte par M. Schmidt et Mme Curie, à peu près simultanément en 1898.

Il est extrait d'un assez grand nombre de minéraux, dont les plus connus sont : les sables monazités des côtes du Brésil et des Carolines, la thorite et l'orangité de Norvège (silicates de thorium). A Lyon, MM. Cluzet et Chevallier ont utilisé du radiothorium provenant des sédiments de la source thermale de l'Echaillon, en Savoie.

Comme le radium, le thorium se transforme très lentement. Sa vie est de trente milliards d'années. Il est le « Grand Ancêtre » d'une série de produits de désintégration que nous résumons dans le tableau suivant :

FAMILLE DU THORIUM

SUBSTANCE	Temps après lequel la 1/2 de la substance se trouve transformée	RAYONNEMENT
Thorium	$1.8.10^{10}$ ans	α
Mésothorium I	5.5 ans	Pas de rayonnement
Mésothorium II	6.2 heures	$\beta + \gamma$
Radiothorium	2 ans	α
Thorium X	3.65 jours	α
Emanation	54 secondes	α
Thorium A	0.14 secondes	α
— B	10.6 heures	β
— C + C	60 minutes	$\alpha + \beta$
— D	3.1 minutes	$\beta + \gamma$

L'examen de ce tableau fournit des constatations intéressantes. Ainsi le thorium donne naissance au Mésothorium I (pas de rayonnement), au Mésothorium II, qui se transforme de moitié en 6.2 heures, émet un rayonnement β et γ , donnant naissance au radiothorium, générateur du thorium X dont naîtra directement l'émanation.

En thérapeutique, on utilise seulement trois des dérivés du Thorium : le *Mésothorium II*, le *Thorium X*, l'*Emanation* (1).

I. — LE MÉSOTHORIUM

Extrait pour la première fois par Hahn en 1907 de la monazite de l'Inde et du Brésil, le Mésothorium est isolé

(1) Dans ce travail, nous avons spécialement étudié l'action du Thorium X et de l'Emanation du Thorium. Nous avons laissé un peu dans l'ombre le troisième dérivé, le Mésothorium, dont l'application à la thérapeutique des affections du sang a été jusqu'ici assez peu courante, bien que féconde (essais thérapeutiques de LEDOUX-LEBARD, Observation IV).

après un traitement long et onéreux, des sous-produits de la fabrication du thorium.

Chimiquement et physiquement, ce corps ressemble au radium. Aucune différence n'a été signalée entre l'action thérapeutique de ces deux substances. Si le Mésothorium I n'est pas doué de rayonnement et, de ce fait, délaissé, le Mésothorium II est très utilisé, soit sous forme de plaques ou de tubes de verre avec ou sans filtre, soit en injections. Mais ces injections sont susceptibles de produire des effets à distance, le Mésothorium ayant une vie longue et pouvant, par la suite, s'accumuler dans l'organisme.

Le pouvoir radioactif de ces deux substances est toutefois différent. Il est admis que les périodes de désintégration des corps radioactifs sont inversement proportionnelles à leur énergie de rayonnement ; en conséquence, le mésothorium, dont la période de désintégration est de 5.5 années, émet un rayonnement supérieur, à égalité de poids et de temps, à celui du radium (1. 8. 10,10 ans). Propriété capitale qui a permis d'utiliser le mésothorium dans la thérapeutique des cancers (cancers inopérables et récidivants) « où, à une action analgésique, il joint le pouvoir de ramollir et de diminuer, sinon la tumeur elle-même, du moins les ganglions métastatiques ».

Autre différence : les sels de radium en tubes scellés possèdent au bout d'un mois une activité pratiquement constante. Le Mésothorium, au contraire, présente une variation lente d'activité. Et cette variation est surtout remarquable dans les solutions commerciales : on la désigne sous le nom d'*activité croissante et décroissante*. La solution fraîchement préparée n'émet en effet aucun rayonnement, de sorte que le Mésothorium ne peut être utilisé

immédiatement après sa fabrication. « Durant plusieurs années, grâce à la formation ininterrompue de radiothorium et de ses dérivés, se réalise l'accroissement continu des activités α , β , γ , après apogée, l'activité globale décroît ensuite avec lenteur et régularité pour finalement tomber à zéro (30 ans). »

En résumé : a) identité de caractère avec le radium ; b) inégalité de durée, mais puissance effective de rayonnement trois fois plus considérable à volume égal.

Dans l'observation IV, nous présentons le cas d'une malade qui, soumise à un premier traitement (émanation du Thorium en inhalation), provoquant une amélioration nette, a été traitée, après la rechute, par des injections de mésothorium. Depuis six mois, la guérison est maintenue.

II. — LE THORIUM X

Le Thorium X est un des produits de désintégration du thorium : il donne naissance à l'émanation.

Découvert par Rutherford et Soddy en 1902, ce corps serait, à poids égal, 200.000 fois plus actif que le radium.

Au point de vue chimique, il est analogue au mésothorium et au radium. Aussi, pour le préparer, faut-il passer par le Radiothorium qui est le point de départ de la fabrication du Thorium X.

Par contre, ses caractéristiques physiques sont très différentes :

1° *Sa vie est-très brève.* Son activité augmente d'environ 10 à 20 % pendant les premiers jours de sa production, mais diminue ensuite (17,5 % par jour), de telle sorte qu'après trois jours et demi environ (3 j. 65), il a

perdu la moitié de sa valeur et au bout de vingt jours, son activité a pratiquement disparu.

2° A rayonnement γ égal une préparation de Thorium X est plus riche en rayons α qu'une préparation de Mésothorium.

3° L'intensité du rayonnement par unité de temps étant en fonction directe de la vitesse de désintégration, le Thorium X et ses descendants fourniront « un bombardement particulaire intense » puisque tous ont une durée très courte.

4° En raison même de cette vie si brève, le Thorium X, introduit dans l'organisme, disparaîtra spontanément, et il n'y a, de ce fait, aucun danger d'accumulation.

Le Thorium X est enfin très soluble.

III. — L'EMANATION DU THORIUM

Etudiée par Rutherford, l'émanation du thorium, descendant immédiat du thorium X, présente des caractéristiques très spéciales qui expliquent la fécondité de son action.

Contrairement à l'émanation du radium, elle se dégage avec facilité des sels solides (*technique de l'inhalation*). Elle est d'autre part émise avec intensité par les solutions de sels (*méthode des injections*). *Particularité remarquable* : elle se désagrège très rapidement, puisqu'elle perd la moitié de son activité en 54 secondes, alors que l'émanation du radium ne se détruit de moitié qu'en quatre jours, ce qui permet l'élimination partielle de cette dernière par les poumons et les reins. Au contraire, dès son apparition,

l'émanation du Thorium se convertit en Thorium A. B. C. D. entraînés jusque dans l'intimité des tissus sans aucune perte et y constituant le *dépôt actif*, d'existence plus longue que le dépôt actif du radium. On prévoit l'importance thérapeutique de pareille application : l'action radioactive et énergique, les dangers d'accumulation sont à peu près inexistants.

Nous verrons dans les chapitres suivants que les auteurs, soit en vue de leurs expérimentations, soit en thérapeutique, se basant sur les propriétés physiques de ces corps, ont utilisé diverses méthodes d'application : En raison de sa *solubilité*, le Thorium X a été administré en injections, en boissons ; la possibilité de recueillir directement l'émanation des sels solides a engendré la technique de l'inhalation.

CHAPITRE III

L'action des Dérivés du Thorium sur les éléments figurés du sang

ARTICLE PREMIER. — ETUDE EXPERIMENTALE

Les expérimentateurs ont étudié l'action de ces corps radioactifs à doses massives et à doses faibles ou stimulantes. Nous exposerons les résultats de leurs recherches, en mentionnant les techniques et les méthodes d'application qu'ils ont adoptées.

I. — EXPÉRIMENTATION PAR LA MÉTHODE DES INJECTIONS. DE THORIUM X

C'est vers 1912 que les auteurs allemands firent paraître les résultats de leurs travaux. Les publications de Falta, de Kriser, de Zehner et de Hilpert ouvrirent la voie aux chercheurs. HIRSCHFELD (1), d'une part, PAPPENHEIM et

(1) *Société Médicale Berlinoise*, Séance du 26 juin 1912.

PLESCH, d'autre part, étudièrent en détail l'action des doses très fortes de thorium X en injections *intraveineuses*.

Injectant une dose de 4 à 5 millions d'unités Mache (2), ils constatèrent :

1° une chute de la courbe du poids (un des animaux perdit au cours de sa survie (12 jours) 900 grammes, soit le 1/4 de son poids total) ;

2° diminution des lymphocytes ; un peu plus tard, le nombre des leucocytes polynucléaires diminue également et bientôt la leucopénie est extrême (de 6.800, le nombre des leucocytes, en une semaine, est tombé à 400) ;

3° diminution du nombre des globules rouges (de moitié ou du quart) ;

4° les altérations anatomo-pathologiques sont très marquées. « La moelle osseuse a la couleur et la consistance d'une gelée de framboises. Elle est très pauvre en cellules ; en revanche, le tissu est hyperémié et présente de nombreuses extravasations. Hyperémie et hémorragies dans d'autres organes. Le foie est le siège de nécroses très étendues, siégeant de préférence au niveau des organes centraux. Dans la rate, on note régulièrement des hémorragies et de l'hypertrophie du tissu connectif. Au niveau du rein, on relève les caractères d'une stase veineuse. »

L'injection intraveineuse d'une dose de 4 à 7 millions d'Unités Mache a, à peu près régulièrement, causé la mort de l'animal en quatre jours.

Plus récemment, G. PETIT, L. MARCHAND et L. JALOUS-

(2) L'unité Mache est le millième de l'unité électrostatique. 1 curie par litre (unité d'émanation de radium) = 2.747.000.000 unités Mache. Il n'y a pas de correspondance directe entre l'unité Mache utilisée en Allemagne et le microgramme employé en France.

TRE (1), ont étudié les effets généraux des injections *hypodermiques* de thorium X sur l'organisme.

Utilisant le bromure de thorium X en solutions isotoniques dans du sérum physiologique, en prenant pour unité le *microgramme* (c'est-à-dire la quantité de thorium X dont le rayonnement γ est équivalent à celui de $\frac{1}{1.000.000^e}$ de gramme de bromure de radium cristallisé), ils ont expérimenté avec des doses variant de 200 à 850 microgrammes et obtenu les résultats suivants :

Les effets sont variables suivant les doses employées.

1° avec des doses de 300 microgr., répétées pendant plusieurs semaines, on constate une *leucocytose marquée* et une *augmentation du nombre des globules rouges*;

2° avec des doses hebdomadaires de 400 à 600 microgr., répétées quatre ou six fois : *diminution du nombre des hématies*; après une hyperleucocytose, une *leucopénie* progressive. Dans ce dernier cas, les expérimentateurs signalent quelques accidents consécutifs à l'injection : légère élévation de température, pigmentation cutanée non douloureuse, particulièrement au niveau des plis cutanés, apparition de phénomènes scorbutiques.

II. — EXPÉRIMENTATION PAR L'ÉMANATION EN INHALATION

Plus récemment encore, à Lyon, MM. Cluzet et Chevallier (2) ont étudié l'action de l'émanation en inhalation sur les éléments figurés du sang. Le principe appliqué est différent. « Au lieu d'injecter des doses considérables de

(1) *Académie des Sciences*, 5 décembre 1921.

(2) *Société de Biologie*, 20 février 1922.

substance, nous nous sommes efforcés de réaliser une atmosphère aussi riche que possible en émanation et d'y faire vivre des animaux... La préparation (330 gr. de substance radioactive) est renfermée dans un grand flacon à double tubulure, l'une en communication avec l'air extérieur, l'autre avec une cloche où est renfermé l'animal. Une trompe à eau en communication avec la cloche établissait un appel continu de l'air chargé de l'émanation dans l'enceinte où se trouvait l'animal. Le débit de l'air aspiré était en moyenne de 35 litres à l'heure. » Le tableau suivant donne les résultats moyens obtenus chez les cobayes soumis à l'action de l'émanation.

AVANT	24 heures	Fin du 2 ^e jour	Fin du 3 ^e jour	Fin du 5 ^e jour	Fin du 8 ^e jour
Leucocytes. 6.500	5.150.000	6.400.000	6.400.000	5.000.000	4.000.000
Hématies... 4.800.000	12.400	20.100	12.000	6.400	2.500

Variation concomitante de la formule leucocytaire :

	Avant	le 4 ^e jour	le 6 ^e jour
Polynucléaires neutrophiles	55 %	71 %	88 %
Polynucléaires éosinophiles	7 %	6 %	2 %
Mononucléaires	13 %	9 %	5 %
Lymphocytes	23 %	11 %	2 %
Formes de transition.....	2 %	3 %	3 %

soit une formule leucocytaire à type de polynucléose, avec diminution assez marquée des mononucléaires et très marquée des lymphocytes. Le résultat général est le suivant : on assiste d'abord à une surproduction portant en premier lieu sur les leucocytes, puis sur les hématies ;

ensuite à une destruction intense des éléments blancs, et en particulier des lymphocytes.

De ces travaux découle une notion de première importance : comme l'ont écrit MM. Giraud et Pagès, il existe « un antagonisme d'action entre les doses faibles (stimulantes) et les doses fortes (leucopénigènes) ».

Si, en applications massives, les dérivés du thorium produisent expérimentalement une destruction intense des globules blancs et une diminution du chiffre des hématies, à doses faibles, au contraire, ils favorisent l'hématopoïèse. Quant aux leucocytes, ils paraissent, en ce dernier cas, variablement influencés : tantôt, on observerait une diminution du chiffre leucocytaire qui ne survivrait d'ailleurs pas à la cessation du traitement (Aubertin), tantôt, au contraire, la leucocytose serait de règle (Petit, Marchand et Jaloustre).

Ces deux données rendaient toute naturelle l'application des dérivés du thorium à la thérapeutique des anémies et des leucémies.

Il serait sans doute intéressant, au sujet des maladies du sang, de comparer l'action du radium à celle du thorium. Le sujet serait trop vaste. D'autre part, les auteurs allemands, qui ont obtenu des résultats remarquables avec les corps de la famille du thorium, contestent l'effet favorable du radium sur les états anémiques. D'où viendrait cette supériorité de l'un des éléments radioactifs sur l'autre? Peut-être faut-il en chercher la raison dans le mécanisme de l'action des dérivés du Thorium, mécanisme qui leur est bien spécial et leur permet d'agir directement sur le centre de formation des globules rouges.

ARTICLE II

MECANISME DE CETTE ACTION

Le mécanisme qui préside à ces diverses modifications de l'image sanguine sous l'action de ces corps radioactifs paraît au premier abord assez énigmatique et difficile à expliquer.

Pappenheim, dans ses recherches histologiques et anatomo-pathologiques sur des animaux tués par un traitement massif, a mis nettement en lumière la *prédominance des lésions destructives au niveau de la moelle osseuse et de la rate*.

Dans ses préparations microscopiques, on ne remarque que des effets de destruction sur le système hématopoïétique. Mais il faut se rappeler que « suivant une loi biologique générale, on passe par une diminution du dosage de la destruction cellulaire à l'irritation ». Dès lors, sous l'influence d'une dose modérée, les organes érythropoïétiques ne réagiront plus par la dégénérescence hémorragique qui annihile leurs fonctions, mais par des phénomènes d'excitation qui exaltent leur activité. L'exemple le plus net de ce pouvoir excitant a été constaté par Plesch dans ce cas d'anémie pernicieuse où, à la suite d'une injection d'une dose faible, le chiffre des hématies augmenta, en trois jours, de 300.000 à 1.700.000. Ainsi s'explique *l'action opposée des doses massives et des doses simplement stimulantes*.

Plesch, d'autre part, par le dosage direct de la radioactivité au niveau des différents organes, a établi *l'affinité particulière du Thorium X pour la moelle osseuse*.

Après ingestion, l'organisme retient 80 % de ce corps, 20 % sont excrétés, dont 16 avec les fèces, 3 dans l'urine, le reste avec la transpiration. La répartition du Thorium X dans l'organisme est la suivante : une heure après l'ingestion, on retrouve 40 % du thorium dans la moelle osseuse, d'où l'action intense du thorium sur les éléments du sang.

Vingt-quatre heures après l'absorption, la moelle contient 70 % de l'élément radioactif, les intestins 8 %, les poumons 5 %, la rate 0,3 %.

D'après Hirschfeld, l'administration de faibles doses de Thorium X produirait également des lésions au niveau des organes érythropoïétiques. Ces lésions ne se différencieraient de celles qui sont provoquées par les doses massives que par le degré des altérations, ici toujours réparables. La réaction à la destruction ne serait-elle pas le processus de guérison ?

C'est donc par l'intermédiaire de la moelle osseuse, en raison de son « organotropie » spéciale à l'égard des composés du thorium, que ces corps radioactifs exaltent l'hématopoïèse et, secondairement, par un mécanisme encore ignoré, produisent une réelle « stimulation vitale » que les cliniciens ont tous constatée, lorsqu'ils ont appliqué ces notions expérimentales à la thérapeutique des affections du sang.

CHAPITRE IV

Historique des résultats thérapeutiques

Bien que les Dérivés du Thorium aient fait leur entrée dès 1904 dans la thérapeutique des affections du sang, et aient été, depuis cette date, d'une application courante en Allemagne, c'est seulement en 1912, à la suite du 29^e Congrès de Médecine interne de Berlin que parurent les nombreuses publications relatives aux essais cliniques de cette nouvelle médication. En 1914, Falta (de Vienne), dans son ouvrage « *Die Behandlung innerer Krankheiten mit radio-aktiven substanzen* » présenta, en un tableau d'ensemble, les résultats jusqu'alors obtenus, en les classant sous trois titres : Anémies pernicieuses, Anémies secondaires, Chlorose. Nous conserverons cette division qui est logique et qui nous permettra d'exposer avec plus de clarté les tentatives faites pour obtenir la guérison des différents états anémiques.

ANÉMIES PERNICIEUSES

Administration du thorium X *per os* (cure de boisson), Falta a obtenu, avec de petites doses, des résultats remar-

quables. Il cite deux cas : chez une première malade atteinte d'anémie pernicieuse avec un très mauvais état général, l'ingestion de thorium X (3 fois 50.000 Unités Mache) a provoqué une ascension inattendue du chiffre des hématies (de 900.000 à 4.600.000) ; la teneur en hémoglobine s'est élevée de 50 à 90 %. Après une rémission de six mois, l'affection a récidivé. Malgré le traitement, le nombre des hématies n'a cessé de diminuer et est tombé à 2.080.000.

Le second malade avait cessé tout travail depuis deux ans. Sous l'influence d'un traitement de six semaines, la numération globulaire accusait 5.200.000 hématies au lieu de 1.200.000, chiffre initial. Le malade, guéri, a repris son travail.

Plesch, Karczag et Keetmann publient l'observation d'un malade atteint d'anémie pernicieuse (3.400.000 globules rouges). Après le traitement, les hématies avaient augmenté de nombre (4.100.000). Cinq mois après, récédive. Diminution des hématies, malgré les injections pratiquées.

Plesch cite également l'observation d'une malade (Cf. Obs. I), dont le sang ne contenait que 340.000 globules rouges, et qui se trouvait dans un état des plus alarmants. Le lendemain d'une première injection intraveineuse de thorium X, on comptait déjà 1.200.000 hématies, le deuxième jour, 1.500.000, le troisième jour, 1.570.000. Treize jours après, la numération accusait 2.270.000 globules rouges. Ce résultat si remarquable persista cinq mois. Une récédive survint.

Vers la même époque, Bickel craignant les inconvénients des injections intraveineuses, fit boire à ses malades des

solutions de thorium X. Prescrivant 50.000 Unités Mache à prendre en trois doses, une heure après les principaux repas, il vit disparaître la poïkilocytose, la microcytose et la tuméfaction de la rate. L'observation II est le résumé du cas de Bickel : le malade pouvait à peine marcher avant le traitement. Les globules rouges, de 960.000, ont atteint le chiffre de 4.610.000. « Le résultat fut obtenu d'une façon si rapide et si éclatante » que l'auteur ne fut jamais témoin de pareille rémission.

Prado-Tagle (Berlin), la même année, cite également l'observation de malades atteints d'anémie pernicieuse progressive, traités par le thorium X (cure de boisson), chez qui la composition du sang redevint normale. Chez un malade en particulier qui, pendant un traitement de quatre mois, absorba du thorium X (50.000 Unités Mache), les hématies (1.600.000) atteignirent le chiffre de 4.990.000. L'auteur croit à une guérison définitive, l'image sanguine restant normale qualitativement et quantitativement.

Gudzent, traitant une anémie pernicieuse (première attaque), a obtenu un succès éclatant.

Fr. Kahn cite quatre observations (dont trois succès, un échec) :

1° Hématies : de 1.500.000 à 3.700.000.

Hémoglobine : de 35 à 65 %.

Augmentation de poids : 9 kilog.

2° Hématies : de 900.000 à 3.700.000.

Hémoglobine : de 18 à 63 %.

3° Anémie aplastique grave traitée sans résultat par la médication arsenicale et les injections intramusculaires de sang défibriné. Sous l'influence du Thorium X à faibles doses :

Hématies : de 900.000 à 3.000.000.

Hémoglobine : de 20 à 65 %.

V. Benzür a observé cinq améliorations très nettes. Par contre, G. Brückner a traité sans résultat trois cas d'anémie pernicieuse.

CHLOROSE

Dans la bibliographie, on ne relève que peu d'observations de traitement de la chlorose par le thorium X.

V. Noorden, soumettant sept de ses malades à une cure de boisson (40.000 à 100.000 U. M. de thorium X), signale les effets remarquables de cette médication : sept succès.

Falta, en 1913 et 1914, a publié deux observations : les deux chlorotiques, traitées l'une par des injections de radium, l'autre par ingestion de thorium X, constatèrent une amélioration rapide de leur état de santé. Les deux résultats sont incontestablement très favorables. A ce sujet, l'auteur signale une légère particularité qu'il a remarquée : alors que l'injection à faible dose des sels de radium semble agir directement sur le sommeil qu'il favorise, le thorium n'agirait que secondairement, dans un temps plus éloigné, après avoir préalablement amélioré l'état général et provoqué le relèvement des forces du malade.

ANÉMIES SECONDAIRES

Le nombre des observations que nous publions sous ce titre est relativement restreint. Les anémies secondaires sont pourtant très fréquemment observées et constituent peut-être le groupe le plus important des états anémiques. Cette apparente contradiction s'explique par le fait qu'il est parfois très difficile de classer avec rigueur les différents cas d'une même affection. Toute anémie, quelle que soit son étiologie, inconnue ou évidente, peut être dénom-

mée « anémie pernicieuse » et classée comme telle, si elle est susceptible, cliniquement et hématologiquement, de montrer un réel caractère de gravité. En fait, les observations d'anémies secondaires qui vont suivre rentrent dans ce cadre, si l'on donne au terme de « pernicieux » son sens exact et général.

Les premières tentatives de traitement par le thorium X, dans cette branche, ne furent pas encourageantes. Il s'agissait, il est vrai, de malades en état de complet épuisement : Plesch, Keetmann et Karczag, dans un cas d'anémie secondaire avec atrophie du rein ; H. Strauss, chez un malade épuisé par une hématomélie et dont l'état était stationnaire depuis deux ans, connurent un échec complet.

Peu après, Gudzent constata une accélération nette de la régénération sanguine.

Bickel eut également un succès remarquable à enregistrer : au cours d'une cure de dix semaines (ingestion), il vit le chiffre des hématies progresser de 1.700.000 à 5.200.000 et l'hémoglobine de 45 à 80 o/o.

En France, Ledoux-Lebard, par des injections hebdomadaires de 20 micogrammes de *mésorhodium*, a efficacement combattu, non seulement l'anémie « essentielle », mais également l'anémie post-hémorragique. Le relèvement de l'état général allait de pair avec le relèvement de la formule sanguine. Dans certains cas graves, il obtint une survie prolongée.

Les malades, chez qui nous avons pu suivre partiellement l'évolution de l'affection sous l'influence du traitement par l'émanation, étaient atteints d'anémies graves, consécutives soit à des hémorragies (Observations III et IV), soit à une cause toxique (Observation V).

Entré à l'hôpital le 19 mars 1922, le malade de l'Observation III, soumis uniquement au traitement par l'émanation, a pu reprendre son travail dès le 26 avril 1922. De 1.674.000, chiffre initial, le nombre des globules rouges était parvenu à 3.500.000, et la teneur en hémoglobine de 30 à 52 o/o. Depuis cinq mois (fin du traitement), l'état de santé s'est maintenu parfait. La guérison paraît définitive.

L'anémie de l'Observation IV, malade depuis quatre ans, à la suite de métrorragies, n'avait que 3.500.000 hématies avant le traitement par l'émanation du thorium. La médication, péniblement supportée dans ce cas particulier, provoqua néanmoins une augmentation de 1.000.000 de globules rouges : amélioration passagère, d'ailleurs ; la malade fut alors traitée par des injections de mésothorium. Le résultat définitif de cette double médication fut excellent : Comment départager l'influence que l'un et l'autre de ces dérivés du thorium ont exercée sur cet état de santé précaire et cette anémie grave ? Un fait subsiste : depuis sept mois, entièrement rétablie, notre malade vaque sans fatigue à ses occupations.

L'Observation V est sans doute moins démonstrative. Le traitement n'a pas encore donné de résultats stables. L'amélioration de la formule sanguine et de l'état général — faits acquis à la fin de la seconde cure — ne font que corroborer la notion, depuis longtemps familière, de l'efficacité de la médication.

Cette longue énumération, un peu aride, et qui appelle une discussion plus approfondie, démontre incontestablement l'action bienfaisante des dérivés du thorium dans la thérapeutique des états anémiques. Une dissociation

s'impose : *L'amélioration de la formule sanguine* — le plus souvent constante, obtenue parfois avec une rapidité impressionnante, — s'accompagne de *l'amélioration de l'état général* : les œdèmes, la dyspnée, les hémorragies disparaissent ; les forces reviennent, l'appétit reparait, le poids augmente rapidement. Les malades, naguère profondément adynamiques, assistent à une véritable résurrection.

Stimulatrice de la rénovation sanguine, stimulatrice de toutes les puissances vitales, la médication radioactive par les dérivés du Thorium a donc fait ses preuves et confirmé pleinement la confiance que les cliniciens lui ont accordée.

CHAPITRE V

Les méthodes de traitement

Les expérimentateurs et les thérapeutes, dans l'application de la radioactivité des dérivés du thorium, ont préconisé différentes méthodes :

Injectons intraveineuses ou hypodermiques.

Cures de boisson ;

Inhalation directe de l'émanation.

La diversité des unités de mesure adoptées (U. Mache en Allemagne, microgramme en France) crée nécessairement une certaine confusion lorsqu'il s'agit d'indiquer les données précises du traitement. Aussi est-ce dans un but de simplification que nous avons choisi l'Unité Mache comme unité d'émanation du thorium.

Nous exposerons les diverses techniques, les doses généralement usitées et, à propos de chacun des procédés, nous signalerons les incidents ou les accidents qui ont pu être observés en cours de traitement.

MÉTHODE DES INJECTIONS

En raison de la solubilité particulière du thorium X, il était facile et pratique d'obtenir des solutions injectables dans les veines, dans la profondeur des muscles, sous la peau. Aussi, cette méthode fut-elle la première employée. Depuis cette période d'essai, sa vogue n'a fait qu'augmenter. La simplicité de la technique, le nombre restreint des accidents, d'ailleurs, le plus souvent, insignifiants, la recommandent aux praticiens.

Les injections intraveineuses ont surtout eu la faveur des auteurs allemands. Les doses utilisées par ces derniers sont assez différentes. Toutefois — le succès de la médication l'atteste — elles n'ont pas dépassé la limite au delà de laquelle la stimulation s'accompagne de phénomènes destructifs trop intenses.

Falta utilisa des doses variant de 5.000 à 100.000. Unités Mache; Klemperer et Plesch, avec 20.000 U. M., seulement, obtinrent de beaux succès. Gudzent, par contre, injectant à une malade successivement 900.000 U. M., 750.000, 300.000, vit s'installer une diathèse hémorragique aiguë avec diarrhée. La mort survint.

En France, la faveur alla surtout aux injections *hypodermiques*. On trouve dans le commerce des ampoules renfermant une solution isotonique de bromure de thorium X à titres variables (de 10 à 1.000 microgrammes).

DOSE OPTIMA. — Les doses les mieux tolérées, celles qui semblent devoir produire le meilleur effet stimulant, sont celles de 200 à 300 *microgrammes* de thorium X.

TECHNIQUE. — La technique des injections hypoder-

miques de thorium X, qui paraît la plus judicieuse, est la suivante :

1° Une série de cinq injections de 200 à 300 microgrammes chacune, à huit jours d'intervalle, pratiquées à la face externe du bras ou de la cuisse ;

2° Pendant le mois suivant, repos médicamenteux complet ;

3° Renouvellement de la médication jusqu'à l'amélioration.

PHÉNOMÈNES CONSÉCUTIFS A L'INJECTION. — *A dose stimulante* (200 à 300 microgrammes), les injections, soit intraveineuses, soit intramusculaires, soit sous-cutanées, paraissent exemptes d'accidents sérieux.

Aubertin signale seulement *une céphalée légère, des nausées*, qui disparaissent dans les 48 heures, *sans aucune réaction inflammatoire locale, aucune réaction thermique*, aucune modification du côté des urines. *Les injections sont donc bien tolérées.*

A doses plus fortes (de 350 à 700 microgrammes) — qui ne sont pas à recommander dans la thérapeutique des anémies — les réactions de l'organisme sont déjà plus sensibles. L. Daday, R. Bessière et L. Jaloustre ont fréquemment observé, surtout à la deuxième série d'injections : une légère élévation thermique vespérale, qui se produit quelques heures après l'injection, qui ne dépasse généralement pas 38°, disparaissant, d'ailleurs, au bout de 24 heures ; des nausées, des vomissements, des tendances lipothymiques. Un cas, en particulier, a attiré leur attention, caractérisé par une pigmentation très accentuée, avec tendances syncopales, pâleur, amaigrissement consi-

dérable, anorexie durable. Toutefois, après une pratique de cent injections, à doses pourtant relativement élevées, ils n'ont observé aucun accident grave, malgré l'état plus ou moins précaire des malades.

Seule, la pratique des injections à doses massives a occasionné des accidents sérieux : les réactions précédentes sont fortement accentuées. La pigmentation cutanée non douloureuse est très fréquente, de même que l'apparition des phénomènes scorbutiques signalés par G. Petit, L. Marchand et L. Jaloustre. Les auteurs allemands signalent également des réactions inflammatoires locales, parfois si violentes qu'elles dégénèrent en nécroses très étendues. D'ailleurs, bien avant l'apparition de ces derniers phénomènes, le contrôle hématologique des effets du traitement, accusant une leucopénie exagérée, en même temps que la diminution des hématies, avertit le praticien de l'influence défavorable des fortes doses qui ne peuvent qu'aggraver l'anémie et provoquer, au niveau de la moelle osseuse, des altérations telles que la réaction des organes érythropoïétiques devient impossible.

La méthode des injections offre pourtant un sérieux désavantage. Si le mésothorium, en raison de la durée de sa vie, conserve longtemps sa radioactivité et, de ce fait, peut être utilisé pendant une période très longue, il n'en saurait être de même des solutions de thorium X, puisque ce corps n'a qu'une existence éphémère (nous avons vu que la moitié de son activité a disparu après 3 jours 65 à dater de sa préparation). *La nécessité absolue de n'employer que des solutions fraîches de thorium X* comporte de sérieuses difficultés : ici réside le principal inconvénient de cette méthode par ailleurs avantageuse.

CURE DE BOISSON

Cette méthode est contemporaine de la précédente. Préconisée par Bickel, elle a été adoptée par plusieurs auteurs allemands, qui en ont fait leur méthode de choix.

Voulant éviter les inconvénients des injections intra-veineuses, Bickel eut l'idée de faire absorber à ses malades du thorium X en solution, espérant obtenir des effets thérapeutiques analogues. L'Observation II concerne un de ses malades, traité avec un remarquable succès.

Les doses employées par les partisans de cette technique sont les suivantes : Bickel prescrivit 50.000 Unités Mache à prendre en trois fois après les principaux repas. Prado-Tagle suivit cet exemple, alors que V. Noorden administrait avec succès 40.000 à 100.000 U. M.

L'apparition d'une diarrhée hémorragique, due sans doute à des phénomènes de nécrose au niveau des tuniques intestinales, à la suite de l'administration massive de 1.000.000 U. M., semble être l'apanage de ce procédé. A doses thérapeutiques, cette médication est essentiellement bénigne. L'idée de faire absorber par la voie intestinale une eau radioactive est, d'autre part, séduisante. La technique est essentiellement simple.

ABSORPTION DIRECTE DE L'ÉMANATION DU THORIUM (Méthode de l'inhalation)

La cure par l'émanation du thorium, essayée sans succès vers 1904, en Allemagne, par Tracy, Sharp et Reinwald, a été préconisée à Lyon, par MM. Cluzet et Chevalier, à la suite de leurs recherches expérimentales. Cette méthode, très simplifiée, consiste à faire respirer au malade une atmosphère riche en émanation.

Pour cela, ils se servent d'une préparation de radiothorium : l'émanation, gaz radioactif, s'en échappe avec facilité et est entraînée par l'aspiration.

Pour administrer cette radioactivité, les auteurs ont rejeté l'installation complexe d'un emanatorium, et adopté l'inhalatorium suivant, essentiellement transportable et qui permet la cure à domicile : un masque à deux soupapes, appliqué sur le visage du patient et adapté, d'autre part, à l'appareil contenant la substance radioactive, permet de s'assurer du sens de la circulation de l'air et, par conséquent, de l'absorption de l'émanation.

Conduite du traitement :

Le malade se soumet à quatre séances d'inhalation par jour (une demi-heure chacune). Il absorbe ainsi 580.000 Unités Mache d'émanation, l'appareil débitant en moyenne 290.000 U. M. par heure.

Durée de la cure : douze jours consécutifs.

Nous donnons-là le type normal du traitement, qu'il est d'ailleurs possible de varier, suivant les circonstances, suivant l'état du patient.

Avantages de cette méthode :

Étant donnée la fréquence des aspirations du malade (en moyenne 15 par minute) et la production de l'émanation en 76'', il est rationnel d'admettre que la totalité du gaz radioactif, qui a été dosé dans l'air circulant à l'intérieur de l'appareil (au-dessus de la préparation de radiothorium) a été entraînée par l'aspiration et absorbée.

L'avantage de cette méthode réside surtout dans la certitude des doses administrées. Cette certitude est beaucoup plus aléatoire par la méthode des injections de thorium X,

étant donné que la radioactivité de cet élément doit se compter à partir de l'instant de sa séparation à l'usine et qu'il est souvent difficile de connaître exactement l'âge de la solution. De plus, il ne faut pas oublier que la moitié de l'activité du thorium X disparaît en 3 jours 65, ce qui limite considérablement son emploi dans le temps.

Pendant le traitement, il importe de surveiller le malade, de procéder à des examens d'urine et de prendre la tension artérielle.

Les observations que nous relatons et qui ont trait à des essais de traitement d'anémies graves par l'émanation du thorium témoignent de l'innocuité de cette méthode, à la condition expresse que le dosage soit correctement déterminé et que la durée de l'inhalation ne soit pas excessivement prolongée.

Sinon, cette méthode, toute de sécurité, pourrait devenir dangereuse et, à l'égal des autres techniques, avoir à enregistrer un de ces cas de mort qui, heureusement, constituent une exception dans l'histoire du Thorium.

LA MÉDICATION PAR LES DÉRIVÉS DU THORIUM EST-ELLE D'UNE INNOCUITÉ ABSOLUE ?

Orth est persuadé que le thorium X est loin d'être inoffensif. Dans une communication, il a signalé un cas de mort par hémorragies intestinales. Il s'agissait d'un malade, atteint de rhumatisme articulaire, qui fut soumis à l'action de ce corps radioactif (1.500.000 Unités Mache). A l'autopsie, les hémorragies siégeaient surtout au niveau de l'estomac et du rectum, mais aussi dans le parenchyme hépatique et rénal. Deux expérimentations, faites sur des chiens, ont provoqué la mort de ces animaux, déterminant

dans leurs organes les mêmes altérations et les mêmes hémorragies.

Gudzent (1) également a attiré l'attention sur un cas d'empoisonnement par le thorium X. Chez une malade, souffrant de douleurs articulaires, après une amélioration rapide consécutive à deux injections intraveineuses de 900.000 et de 750.000 U. M., il vit, à la suite d'une troisième injection (300.000 U. M.), s'installer une diarrhée hémorragique, qui aboutit à la mort de la patiente.

Dans un autre ordre d'idée, Krauss signale également un cas malheureux au sujet d'un tuberculeux traité dans son service par Plesch. Ici, les doses employées furent des doses faibles. L'auteur incrimine la préparation très riche en radiothorium.

Les observations de Gudzent et Orth cadrent complètement avec les résultats des expérimentations instituées avec des doses massives dont la toxicité est démontrée (2). Elles ne font que confirmer une notion bien connue : la radioactivité des éléments de la famille du Thorium constitue une arme à double tranchant dont l'utilisation nécessite une grande prudence. L'intensité de la médication doit être rigoureusement réglée. Ces résultats malheureux n'infirment donc pas le caractère d'innocuité que l'on prête aux doses stimulantes de la thérapeutique radioactive.

Pratiquement — les recherches expérimentales et les essais cliniques en font foi — il ressort avec une indiscutable netteté que l'application à la thérapeutique des états anémiques des dérivés du Thorium — donc à doses faibles — réalise les plus grandes conditions de sécurité.

(1) *Berliner Klin. Wochensh.*, 1912, page 933.

(2) CLUZET et CHEVALLIER : Sur la toxicité de l'émanation du thorium en inhalation prolongée. (*Soc. de Biologie*, 20 mars 1922.)

CHAPITRE VI

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

UN CAS D'ANÉMIE PERNICIEUSE *traitée par des injections intraveineuses de thorium X* (1)

(Communication de PLESCH au 29^e Congrès de Médecine Interne, 1912.)

La malade, atteinte d'anémie pernicieuse, est une ouvrière âgée de 30 ans, de situation aisée. Elle est mère de quatre enfants. Depuis quelques années, elle sent ses forces diminuer. Depuis le mois de septembre 1911, elle est devenue très pâle et son état n'a cessé de s'aggraver ; l'appétit a totalement disparu ; pouls à 120-140. Souffles anémiques, apparition d'œdème. La malade est presque une moribonde.

La médication arsenicale, d'abord appliquée, ne donne aucun résultat.

Nous avons alors pratiqué des injections intraveineuses de thorium X à la dose stimulante (20.000 unités Mache). Comme l'indique le tableau suivant, l'amélioration qualitative et quantitative de la formule sanguine se produit avec une rapidité surprenante. La malade nous est en effet arrivée avec 340.000 hématies et une poïkilocytose très intense. Un jour après la première

(1) Berlin. *Klinisch. Wochens.*, 1912, page 931.

injection, on comptait déjà 1.200.000 globules rouges et treize jours après, 2.270.000 (poikilocytose très légère).

DATE	NOMBRE de GLOBULES ROUGES	DOSES (Unités Mache)	OBSERVATIONS
10-4-1912	340.000	—	—
11-4-1912	340.000	20.000 U. M.	intraveineux
12-4-1912	1.200.000	—	—
13	1.500.000	—	—
14	1.570.000	—	—
15	1.640.000	—	—
16	1.640.000	—	—
19	—	20.000 U. M.	intraveineux
20	2.120.000		
23	2.188.000		
24	2.270.000		
25	2.256.000		
28	2.440.000		
4-5-1912	2.430.000	20.000 U. M.	intraveineux
6	2.810.000		
10	2.430.000		
13	3.040.000		
17	3.290.000		
23	3.330.000		
25	3.355.000		
30	3.440.000		
13-6-1912	3.120.000		
17	3.620.000		
20	3.620.000		
27	4.136.000		
6-9-1912	3.378.000		
13	—	20.000 U. M.	Boisson
16	2.500.000	20.000 »	»
26	2.575.000	10.000 »	»
15-10-1912	1.500.000		leucocytes : 4.500

L'amélioration s'est longtemps maintenue. Un mois après le début du traitement, le nombre des hématies s'élevait à 3 millions. Deux mois après la dernière injection, cet état persistait

sans nouvelle application de thorium X et l'amélioration atteignit son maximum le 27 juin 1912 avec 4.136.000 globules rouges, soit après deux mois et demi. Cinq mois après la première injection. La malade avait encore 4.000.000 d'hématies.

A partir de cette date, dans les semaines suivantes, en dépit du traitement, le nombre des globules rouges tombe rapidement à 1.500.000. La poïkilocytose s'accroît et les symptômes de l'anémie font à nouveau leur apparition.

OBSERVATION II

UN CAS D'ANÉMIE PERNICIEUSE traitée par le thorium X (cure de boisson)

(Extrait du rapport de Bickel.) (1)

Le malade, qui avait déjà suivi sans succès plusieurs traitements (arsenic en particulier), se trouvait dans un état très grave. Tout espoir paraissait perdu. L'examen de la formule sanguine confirmait ce sévère pronostic.

On soumit le malade à une cure de 50.000 U. M. de thorium X absorbées en trois doses après les principaux repas. L'état de santé se releva d'une façon remarquable, en même temps que s'amendaient les symptômes objectifs: diminution de l'œdème, du foie, disparition de la faiblesse et de la dyspnée. L'image sanguine redevint normale. Ce résultat a été obtenu par un traitement de cinq semaines de façon si rapide et si éclatante que je n'ai jamais été témoin de semblable rémission.

DATE	NOMBRE DES GLOBULES ROUGES	NOMBRE DES GLOBULES BLANCS	HEMOGLOBINE	OBSERVATIONS
1 ^{er} mai 1912	960.000	3.800	50	Poikilocytose intense. Quelques mégakaryoblastes.
2 —	—	—	—	Commencement de la cure 50.000 U. M.)
10 —	1.600.000	1.200	55	
20 —	2.085.000	7.150	55-60	
30 —	4.610.000	7.950	85	Poikilocytose légère.
12 juin 1912	4.610.000	8.000	90	Presque plus de poikilocytose.

(1) *Berliner Klinische Wochenschr.*, 1912, page 1322.

OBSERVATION III

(due à l'obligeance de M. CHEVALLIER).

ANÉMIE POST-HÉMORRAGIQUE *traitée par l'émanation du Thorium en inhalation.*

Ph..., V..., 36 ans, manœuvre. Date d'entrée à la clinique de M. le professeur Roque: 12 mars 1922.

Le malade vient à l'hôpital pour épistaxis prolongés. Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires. Père de famille, ses six enfants sont en bonne santé.

Il a eu la rougeole dans l'enfance. Il y a dix mois, a contracté un chancre à la verge, avec plaques muqueuses buccales et a suivi un traitement au métarsénobenzol au cours duquel aucun incident n'a été signalé. Le malade n'a pas exercé de profession anémiante. Il vit dans une chambre non chauffée (pas d'oxyde de carbone).

Il y a quinze jours, sans aucun trouble général, il a remarqué des taches purpuriques au pli du coude et à l'aîne, qui disparaissaient d'ailleurs plus ou moins en trois jours. En même temps, ses crachats étaient striés de sang: il avait des caillots derrière les incisives supérieures.

Enfin, le 18, le malade eut un épistaxis qui dura de 4 heures du soir à 6 heures du matin, épistaxis peu abondant mais continu.

A l'entrée, pâleur de la peau et des muqueuses. L'état général est toutefois resté bon. On note quelques taches purpuriques au niveau de l'avant-bras droit et du mollet gauche. Dans la bouche, autour d'une prémolaire droite, petite ulcération gingivale. Sur la cloison nasale, à gauche, petite ulcération au siège d'élection (artériole de la cloison) sans polype hémorragique.

Examen pulmonaire négatif; examen cardiaque négatif.

Tension artérielle: 13,5 X 8. Pouls régulier à 50. Souffles anémiques de la jugulaire. Urines normales. Légère élévation de température: 37°8 — 38°.

<i>Examen hématologique du 21 mars 1922</i>	}	Globules rouges	1.674.000
		Globules blancs	6.000
		Teneur en hémoglobine.....	30 %
		Valeur globulaire	0,90

(Pas d'anisocytose, pas de poïkilocytose, pas d'hématies nucléées.)

	Lymphocytes	38
26 mars 1922	Moyens mononucléaires	16
Formule leucocytaire	Grands mononucléaires	4
	Polynucléaires neutrophiles..	42

(Anisocytose marquée, très légère poïkilocytose.)

Le 30 mars 1922, commencement du traitement (émanation du thorium en inhalation, à raison de quatre séances d'une demi-heure par jour pendant douze jours).

Examen du 6 avril 1922	Globules rouges	2.510.000
	Globules blancs	11.000
	Teneur en hémoglobine.....	46 %
	Valeur globulaire	1,09
8 avril 1922 Formule leucocytaire	Polynucléaires neutrophiles..	47
	Eosinophiles	2
	Lymphocytes	37
	Moyens mononucléaires	10
	Grands mononucléaires	2
	Formes de transition.....	1
	Hématies nucléées	1

49 %

Examen du 14 avril 1922	Globules rouges	3.317.000
	Globules blancs	6.000
	Teneur en hémoglobine	52 %
	Valeur globulaire	0,79

Examen du 24 avril 1922	Globules rouges	3.500.000
	Globules blancs	5.200

Date de sortie de l'hôpital: 26 avril 1922. Le malade reprend son travail.

NOTA. — Nous avons revu le malade le 10 novembre 1922. L'amélioration s'est maintenue intacte.

OBSERVATION IV

(due à l'obligeance de M. le professeur CLUZET et du Docteur BADIN).

ANÉMIE GRAVE POST-HÉMORRAGIQUE, traitée successivement par l'émanation du thorium et les injections de mésothorium.

Madame T..., 42 ans, concierge. Anémie consécutive à des métrorragies datant de quatre ans et reconnaissant pour cause une fausse couche.

Depuis janvier 1919, elle se plaint de nausées fréquentes et de vomissements surtout marqués à l'approche des règles, très irrégulières et abondantes. C'est en décembre 1921 seulement qu'elle consulte pour son état. Une médication par l'arsenic ne donne aucun succès. Elle subit alors six injections de mésothorium qui, momentanément, relèvent ses forces.

A son entrée à la clinique (23 février 1922), la malade est dans un état de profonde dépression, somnolente; son appétit est nul. On note une extrême pâleur de la peau et des muqueuses. Le moindre effort occasionne une dyspnée vive. L'examen hématologique accuse 3.500.000 globules rouges. La tension artérielle est de 14 — 8.

Le traitement par l'émanation du thorium en inhalation est immédiatement institué à raison de quatre séances d'une demi-heure par jour pendant dix jours. La médication fut, dans ce cas particulier, péniblement supportée et provoqua une recrudescence des nausées et des vomissements. Immédiatement après la cessation du traitement, la malade se plaint d'une impression de fatigue profonde; les vomissements persistent. L'état général s'est cependant amélioré; toutefois, la tension artérielle est nettement abaissée (12×8).

14 mars 1922. — Une amélioration s'est produite: les règles sont toujours abondantes, mais le sang est plus noir; le teint est plus coloré; la malade se sent beaucoup mieux: 4.500.000 hématies.

22 mars 1922. — La tension artérielle a augmenté: 13×7 . La patiente quitte la clinique.

.....
L'amélioration n'a pas persisté. Le 15 avril 1922, elle consulte de nouveau. A la suite d'une série de six injections de mésothorium, son état se rétablit entièrement.

En septembre 1922 toutefois, se sentant un peu fatiguée, elle réclame la même médication. Six injections de mésothorium sont pratiquées.

Nous avons vu cette malade le 10 novembre 1922.

Alerte, le teint coloré, bien que vivant dans des conditions peu favorables (loge mal aérée), sans avoir pris aucun repos, elle vaque sans fatigue à ses occupations et ne se plaint d'aucun malaise: les nausées, les vomissements, la dyspnée ont disparu. Les règles seules sont un peu rapprochées (toutes les trois semaines environ).

OBSERVATION V

ANÉMIE SECONDAIRE A UNE CAUSE TOXIQUE

M. N..., 42 ans, de tempérament nerveux, semble avoir joui d'une bonne santé jusqu'en 1914. Rien à signaler dans ses antécédents héréditaires.

L'absorption prolongée de substances toxiques (absorption de faibles doses) aurait toutefois, bien avant cette date, déterminé une maigreur très accentuée et de légers troubles. C'est au cours d'une cure dans une maison de campagne en 1916, qu'éclatèrent brusquement de violentes crises d'asthme. Le malade, emphysémateux, toussait et était dyspnéique.

De nombreuses médications, des séjours prolongés sur les bords de l'Océan et dans le Midi n'eurent aucune influence : la maigreur et l'aggravation de l'état général ne faisaient que s'accroître. Le malade se sentait très fatigué.

Au mois de mars 1922, une grippe, qui dura trois semaines, aggrava le mal et c'est dans ces conditions que le traitement par l'émanation du thorium en inhalation fut appliqué. Un fait est à noter : pour lutter contre les crises d'asthme, le patient a fait un emploi souvent abusif du sérum antiasthmaticque de Heckel qui semble contrarier les effets de la médication par l'émanation.

1^{er} traitement : mois d'avril 1922. — Pendant une cure de vingt-cinq jours, le malade se soumet à plusieurs séances d'inhalation quotidiennes, à raison d'un quart d'heure chacune. Aucune amélioration n'est constatée. Les crises de suffocation persistent aussi vives.

L'examen hématologique du 16 mai 1922 accuse :

3.875000 globules rouges,
6.000 globules blancs.

2^e traitement : mois de mai 1922. — La cure est de douze jours.

Résultat : les crises d'asthme se sont amendées. Le malade n'éprouve plus le besoin impérieux des doses fortes du sérum calmant ; son état s'améliore et il reprend sa vie active.

L'examen du 9 juin 1922 confirme cette amélioration :

4.500.000 globules rouges.

Mais la nécessité de faire des voyages fatigants, le recours aux

doses fortes du sérum peut-être, font à nouveau fléchir l'état général. Le 20 octobre, le chiffre des hématies est de 3.850.000, celui des leucocytes 6.500. Actuellement, un troisième traitement est en cours. Il nous semble intéressant de signaler que le malade ne se sent pas affaibli, qu'il s'occupe activement de ses affaires et qu'il se plaint surtout de ses crises d'asthme.

CHAPITRE VII

DISCUSSION

En raison du manque de documents détaillés, nous n'avons pu, dans le Chapitre IV, qu'énumérer les nombreux essais thérapeutiques de la médication radioactive, nous contentant d'enregistrer, dans chaque cas, le résultat brutal du traitement. Sans doute, plusieurs données précieuses nous sont-elles déjà acquises : la constatation en particulier des effets le plus souvent favorables et l'innocuité à peu près absolue — aux doses faibles — des Dérivés du Thorium.

Mais d'autres notions intéressantes restaient encore à dégager. En partant des nombreux faits signalés au cours de ce travail, nous avons cherché à réaliser une synthèse, à établir les *indications électives du traitement* ainsi que le *critérium de son action bienfaisante*, et enfin à déterminer la *véritable valeur thérapeutique* de la médication radioactive.

Exception faite de l'*anémie plastique*, pratiquement rebelle à tout traitement, les *états normoblastiques et mégalo-blastiques* sont, au plus haut point, justiciables de la

radioactivité, qui exerce son action stimulante *sur une moelle altérée sans doute, mais active*. Le succès de la cure semble d'ailleurs dépendre presque exclusivement du degré des altérations de l'organe érythropoïétique. Or, la gravité de ces lésions est en rapport, moins avec l'intensité de la cause déglobulisante, qu'avec l'ancienneté du mal. Aussi est-ce dans les anémies chroniques que les chances d'amélioration durable sont-elles le plus incertaines : *la précocité du traitement est donc une condition essentielle de succès*.

Cette réserve faite, quelle que soit la forme de l'affection, quelle que soit la gravité du mal, on peut agir. Il n'existe, en effet, aucune contre-indication à l'application de cette thérapeutique, qui a donné des résultats inespérés : témoin ce cas de Bickel, pour ne citer que celui-là. Le malade a tout à y gagner et rien à y perdre.

Malgré le nombre restreint des examens hématologiques complets, nous avons recherché s'il existait *un critérium de l'action favorable de cette radioactivité*.

Il en résulte, semble-t-il, que l'apparition, au début du traitement, d'une *réaction myéloïde faible* (poussée d'hématies nucléées + myélocytose ou polynucléose) traduisant l'irritation des centres sanguiformateurs dans un but de réparation, peut faire bien augurer de l'évolution ultérieure de l'affection. L'absence de cette réaction assombrit le pronostic.

En fin de traitement, *l'ascension du nombre des hématies et de la teneur en hémoglobine, la disparition des éléments anormaux* (hématies nucléées, etc), *le relèvement de l'état général* constituent les signes de la guérison temporaire ou définitive.

Les résultats obtenus jusqu'à ce jour nous permettent-ils, à juste titre, de parler de guérison définitive, autrement dit, les dérivés du thorium sont-ils des médicaments véritablement *spécifiques* des états anémiques ?

Plesch et Klemperer, frappés de la fréquence des rechutes, déniaient aux substances radioactives la possibilité d'agir sur la prédisposition morbide et allaient jusqu'à affirmer que les récives étaient la règle. « Si le Thorium X était un spécifique, a dit Klemperer, c'est dans les récives qu'il devrait manifester ses effets. » Or, il est de notion courante que la médication est impuissante contre une troisième rechute. Mais en ce dernier cas, l'échec n'est-il pas compréhensible et même fatal ? Comment la moelle, profondément altérée par la cause morbide, pourrait-elle réagir d'une façon durable et définitive sous l'influence d'un agent aussi actif et aussi spécifique qu'il puisse être ? D'autre part, si les rechutes ont été si fréquemment observées, ne peut-on pas, à bon droit, incriminer l'institution trop tardive du traitement ?

Cette question semble difficile à trancher. L'ignorance de l'évolution ultérieure de ces cas traités avant 1912, l'impossibilité où nous sommes de discuter sur des observations trop récentes, nous interdisent de tirer une conclusion générale et définitive.

Quoi qu'il en soit, les améliorations durables dont les auteurs ont fait état, les deux longues rémissions observées dans le service de nos Maîtres autorisent tous les espoirs. Nombreux sont les cas, d'une exceptionnelle gravité, qui, après avoir résisté à d'autres médications impuissantes, ont subi l'influence bienfaisante des dérivés du Thorium. Cette constatation n'est-elle pas suggestive ?

Si la médication radioactive par les dérivés du Thorium ne constitue pas une panacée souveraine et ne guérit pas radicalement les états anémiques, elle a, toutefois, indiscutablement prouvé sa remarquable efficacité dans les maladies du sang. Les améliorations remarquables, les longues guérisons apparentes, les véritables « résurrections » qu'ils ont provoquées chez des malades épuisés démontrent au moins que les Dérivés du Thorium sont de *merveilleux agents symptomatiques* ; ainsi donc, ils méritent la large place qu'ils occupent dans ce véritable arsenal thérapeutique dressé contre ce mal si insidieux, si difficile souvent à guérir qu'est l'Anémie grave.

CONCLUSIONS

267

I. — Les Dérivés du Thorium, en raison de leur affinité élective pour les organes érythropoïétiques et la moelle osseuse en particulier, ont été préconisés dans le traitement des états anémiques.

La puissance de leur radioactivité et la brièveté de leur vie, qui éloigne tout danger d'accumulation dans l'organisme, constituent un autre facteur de la supériorité du thorium X et de l'émanation du thorium. Le mésothorium, dont l'activité est de longue durée, est seul susceptible de produire des effets à distance.

II. — Aux doses faibles ou stimulantes — les seules qui aient efficacement lutté contre l'anémie — ces éléments radioactifs irritent la moelle osseuse et, par contre-coup, exaltent la régénération sanguine.

III. — Le thorium X, très soluble, a été utilisé en thérapeutique, sous forme d'injections et de boissons. La nécessité de n'employer que des solutions fraîches (la moitié de la radioactivité de ce corps disparaissant en 3 jours 65) constitue le principal inconvénient de son application.

La technique de l'inhalation directe de l'émanation du thorium, préconisée à Lyon, présente de grands avantages. Si la préparation du composé radioactif, générateur de l'émanation, est délicate, l'utilisation du procédé est simple et inoffensive. La supériorité de cette méthode réside aussi dans la certitude des doses absorbées.

IV. — Pratiquement, aux doses généralement utilisées dans la thérapeutique des états anémiques (200 à 300 microgrammes, 5.000 à 100.000 Unités Mache de thorium X ; 10 à 20 microgrammes de mésothorium ; 580.000 U. M. d'émanation *pro die* — à doses fractionnées) la médication par les dérivés du thorium est d'une innocuité absolue. Les doses massives seules — formellement contre-indiquées d'ailleurs — peuvent produire des désordres graves dans l'organisme.

V. — Une réaction myéloïde légère, au début du traitement, l'ascension du chiffre des hématies et de la teneur en hémoglobine, la disparition des éléments anormaux du sang et le relèvement de l'état général constituent le critérium de l'amélioration.

VI. — Les Dérivés du Thorium ne semblent pas devoir être considérés comme un remède spécifique de l'anémie. Toutefois, les résultats obtenus jusqu'à ce jour permettent d'établir que cette médication est particulièrement active et a, pour principale caractéristique, lorsque son action doit être favorable, de provoquer, *avec une rapidité remarquable*, l'amélioration de la formule sanguine et le relèvement de l'état général.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

Vu :

J. CLUZET.

LE DOYEN,

JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 16 novembre 1922.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- Ch. AUBERTIN. — Traitement du rhumatisme chronique par le Thorium X. Action sur les globules blancs. Surveillance hématologique du traitement (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 avril 1922).
- AUBERTIN et DELAMARRE. — Action du radium sur le sang (*Soc. de Biologie*, 14 mars 1908).
- BICKEL A. — Ueber mésothorium, thorium X und thorium-emanationstherapie (*Berliner Klinische Wochenschr.*, 1912, page 777).
- BICKEL-KLEMPERER. — Traitement de l'anémie pernicieuse par l'absorption de thorium X (*Berliner Klinische Woch.*, 1912, page 1322; in *Semaine médicale*, 26 juin 1912).
- BRILL O.-A. KRISER und L. ZEHNER. — Ueber die Verteilung von thoriumX in organismus und die ausscheidung desselben (*Strahlentherapie*, 1912).
- CLUZET et CHEVALLIER. — Action de l'émanation du thorium en inhalation sur les éléments figurés du sang (*Soc. de Biologie de Lyon*, 20 février 1922).
- Sur la toxicité de l'émanation du thorium en inhalation prolongée (*Soc. de Biologie*, 20 mars 1922).
- CRÉMIEU. — Radiothérapie dans les maladies du sang (*Actualités médicales*, 1913).
- P. DADAY, R. BESSIÈRE, L. JALOUSTRE. — Un essai de thorium X dans la thérapeutique psychiatrique (*Presse médicale* du 17 juin 1922).

- FRUMUSAN et MORLET. — Les inhalations et émanations du radium (*Soc. Electrol. et Radiol. Médic.*, 21 décembre 1911).
- GUDZENT. — Un cas d'empoisonnement par le thorium X (*Berliner Klinische Woch.*, 1912, page 933).
- A. GUILLAUME. — Quelques essais thérapeutiques du bromure de mésothorium (*Thèse de Paris*, 1919-1920).
- FALTA (de Vienne). — Die behandlung innerer krankheiten mit radioaktiven substanzen (Berlin, 1918).
- G. KLEMPERER und H. HIRSCHFELD. — Weitere Mittlungen über die behandlung der Blutkrankheiten mit Thorium X usw. (*Thérap. d. Gegenwart*, 1913).
- LÉRI et THOMAS. — Le thorium X dans le traitement des rhumatismes chroniques (*Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 23 décembre 1921).
- LOISEL et CASTELNAU. — Sur l'action des émanations à vie courte du thorium et de l'actinium au cours des cures thermales (*Presse médicale*, 11 mars 1922).
- PAPPENHEIM-PLESCH. — Les effets toxiques du thorium X (*Soc. Méd. de Berlin*, séance du 26 juin 1912; in *Semaine médicale* du 3 juillet 1912).
- G. PETIT. — Le mésothorium: ses dérivés, la thérapeutique radioactive (*Presse médicale* du 12 mars 1921).
- G. PETIT, L. MARCHAND, L. JALOUSTRE. — Effets généraux des injections hypodermiques du thorium X sur l'organisme (*Acad. des Sciences*, 5 décembre 1921).
- PLESCH. — Zur biologischen wirkung des thorium (Berlin, 1912, page 739).
- Cas d'une anémie pernicieuse et d'une leucémie myéloïde traitée par le thorium X (*Berliner Klin. Wochensch.*, 1912, page 931).
- PLESCH und KARCZAG. — Über Thorium X-Wirkungs. (*Kongr. f. inn. Méd.*, Wiesbaden, 1912).
- PLESCH, K.-L. KARCZAG und B. KEETMANN. — Das thorium X in der Biologie und Pathologie (*Zeitschr. f. phys. ther.*, 1913, page 12).

PRADO-TAGLE. — Beitrag zur ambulatorischen trinkkur ? Behandlung mit thorium X bei perniziösen anämie (*Berl. Klin. Woch.*, 1912 (49-2446)).

RADIOLOGIE ET RADIUMTHÉRAPIE (in *Traité de Pathologie médicale et de Thérapie appliquée*, par E. Sergent, Ribadeau-Dumas L. Babonneix).

RADIUM ET THORIUM (*Semaine médicale*, 1^{er} mai 1912, page 209).

J. RIEUX. — *Précis d'hématologie et de cytologie*.

H. VAQUEZ. — Des états anémiques (*Archives Générales de Médecine*, 18 avril 1905).

H. VAQUEZ et Ch. AUBERTIN. — Traitement des anémies (*Actualités médicales*, 1914).

WEINBERG. — *Traité du sang*.

WINKLER F. — Sur l'action de l'émanation du radium (*Annales d'électrologie, d'électroth. et d'électrodiagnostic*, 1912 (15, 592)).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
CHAPITRE PREMIER. — Les anémies. Types hématologiques.	11
CHAPITRE II. — Quelques données sur les corps de la famille du thorium.....	18
CHAPITRE III. — L'action des dérivés du thorium sur les éléments figurés du sang.....	24
CHAPITRE IV. — Historique des résultats thérapeutiques..	31
CHAPITRE V. — Les méthodes de traitement.....	38
CHAPITRE VI. — Observations	46
CHAPITRE VII. — Discussion	54
CONCLUSIONS	59
BIBLIOGRAPHIE	61
